

AA  
see AB

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-61997

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和62年(1987)3月18日

C 07 K 7/26

8318-4H

7/06

8318-4H

// C 07 K 99:00

審査請求 未請求 発明の数 3 (全6頁)

⑮ 発明の名称 治療用ソマトスタチン同族体

⑯ 特 願 昭60-270577

⑰ 出 願 昭60(1985)11月30日

優先権主張 ⑱ 1985年9月12日 ⑲ 米国(U S) ⑳ 775488

㉑ 発 明 者 デービッド・エッチ・ アメリカ合衆国ルイジアナ州70115, ニュー・オーリンズ, ペリエ・ストリート 4319

㉒ 発 明 者 ウィリアム・エイ・マ アメリカ合衆国ルイジアナ州70433, コヴイントン, ルー  
ーフィー ト 8, ボックス 979

㉓ 出 願 人 ザ・アドミニストレー アメリカ合衆国ルイジアナ州ニュー・オーリンズ, ツーレ  
ターズ・オブ・ザ・ツ イン・アベニュー 1430  
ーレイン・エデュケイ  
シヨナル・フアンド

㉔ 代 理 人 弁理士 湯 浅 恭 三 外 5 名

最終頁に続く

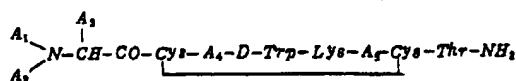
# 明 細 書

## 1. [ 発 明 の 名 称 ]

治療用ソマトスタチン同族体

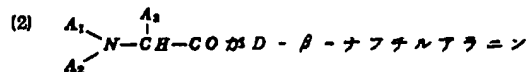
## 2. [ 特 許 請 求 の 範 囲 ]

### (1) 式:

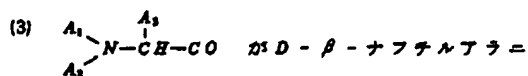


[ 式中、 $A_1$  および  $A_2$  は各々別個に、 $H$ 、 $C_{1-12}$  アルキル基、 $C_{7-10}$  フェニルアルキル基、 $R_1CO$  (ここで  $R_1$  は  $C_{1-10}$  アルキル基、 $C_{3-10}$  アルケニル基、 $C_{3-10}$  アルキニル基、フェニル基、ナフチル基、または  $C_{7-10}$  フェニルアルキル基である)、または  $R_2OCO$  (ここで  $R_2$  は  $C_{1-10}$  アルキル基または  $C_{7-10}$  フェニルアルキル基である) であるが、但し  $A_1$  または  $A_2$  の一方が  $R_1CO$  または  $R_2OCO$  であるとき他方は  $H$  でなくてはならず;  $A_3$  は  $CH_2-A_6$  (ここで  $A_6$  はペンタフルオル基、ナフチル基、ピリジル基または、場合によりハロゲン、 $C_{1-11}$  アルキル基、 $NO_2$ 、 $C_{1-11}$  アルコキシ基、 $NH_2$ 、

または  $OH$  で置換されているフェニル基、である) であり;  $A_4$  は  $o$ -,  $m$ - または好ましくは  $p$ -置換された  $X-Ph$  (ここで  $X$  はハロゲン、 $H$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $NH_2$ 、または  $C_{1-11}$  アルキル基である)、ペンタフルオルアラニン、またはナフチルアラニンであり; そして  $A_5$  は  $Thr$ 、 $Ser$ 、 $Ph$ 、 $Val$ 、または  $Ile$  である] のオクタペプチドまたはその薬学的に受容できる塩。



残基である、特許請求の範囲第1項に記載のオクタペプチド。



ン残基、 $D-p-Cys-Ph$ 、または  $D-Ph$  であり;  $A_4$  が  $Tyr$  であり; そして  $A_5$  が  $Val$  である、特許請求の範囲第1項に記載のオクタペプチド。

### (4) 式:

$D-Ph-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH_2$  で表わされる特許請求の範囲第1項に記載のオクタペ

ブチド、またはその薬学的に受容できる塩。

(5) 式： $D-\beta$ -ナフチルアラニン-

$Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH_2$  で表わされる、特許請求の範囲第1項に記載のオクタペプチド、またはその薬学的に受容できる塩。

(6) 式： $D-p-C\beta-Ph-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH_2$  で表わされる特許請求の範囲第1項に記載のオクタペプチド、またはその薬学的に受容できる塩。

(7) 式： $isrL$ -ブチルオキシカルボニル- $D-p-C\beta-Ph-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH_2$  で表わされる特許請求の範囲第1項に記載のオクタペプチド。

(8) 式： $isrL$ -ブチルオキシカルボニル- $D-\beta$ -ナフチルアラニン- $Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH_2$  で表わされる、特許請求の範囲第1項に記載のオクタペプチド。

(9) 治療上有効量の特許請求の範囲第1項に記載の化合物ならびに薬学的に受容できるキャリアー

するためのクリーム、ゲル、スプレー、または軟膏の形の、特許請求の範囲第9項に記載の治療用組成物。

(10) 上記化合物を必要とする人間の患者に錠剤またはスプレーとして鼻から投与することのできる液体の形の、特許請求の範囲第9項に記載の治療用組成物。

(11) 上記化合物を必要とする人間の患者に、静脈内、皮下、非経口的、または腹腔内投与するための液体の形の、特許請求の範囲第9項に記載の治療用組成物。

(12) 上記化合物を必要とする人間の患者に筋肉内投与するための生体内分解性の持続性組成物の形である、特許請求の範囲第9項に記載の治療用組成物。

### 8. [発明の詳細な説明]

#### 産業上の利用分野

本発明は治療用ペプチドに関するものである。

#### 従来の技術

GH-放出-阻害活性を示す多くのソマトスタ

物質より成る、成長ホルモン、インシュリン、グルカゴンまたは膵臓の外分泌性分泌物の放出を阻害することができる治療用組成物。

(13) 治療上有効な量の特許請求の範囲第1項に記載の化合物を投与することより成る、成長ホルモン、インシュリン、グルカゴン、または膵臓の外分泌性分泌物の低減を必要とする哺乳動物の治療方法。

(14) 上記化合物を必要とする人間の患者に経口投与するための丸剤、錠剤、またはカプセル剤の形の特許請求の範囲第9項に記載の治療用組成物。

(15) 上記化合物を必要とする人間の患者に経口投与するための液体の形の、特許請求の範囲第9項に記載の治療用組成物。

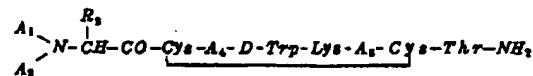
(16) 組成物を未崩壊で人間の患者の小腸まで通過させるのに十分な時間上記人間の患者の胃中の胃酸から上記組成物を保護することのできる物質で被覆されている、特許請求の範囲第11項に記載の治療用組成物。

(17) 上記化合物の必要な人間の患者の皮膚に使用

テン(somatostatin)同族体が文献中に記載されており、この中には天然に生ずる14のアミノ酸よりも少ないアミノ酸を含有する同族体が含まれている。例えば、コイ(Coy)外の米国特許第4,485,101号にはN-末端アセチル基、C-末端NH<sub>2</sub>、6位のD-Trp、および4位のp-Cβ-Phを有するドデカペプチドが記載されている。(本明細書中で配置の指示がないときは、L-異性体を意味している。)

#### 発明の構成

一般に、本発明は式：



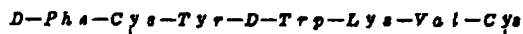
のオクタペプチドまたはその薬学的に受容できる塩を特徴としている：

[式中、A<sub>1</sub>およびA<sub>2</sub>は各々別個に、H、C<sub>1-12</sub>アルキル基、C<sub>7-10</sub>フェニルアルキル基、R<sub>1</sub>CO (R<sub>1</sub>はC<sub>1-12</sub>アルキル基、C<sub>3-10</sub>アルケニル基、C<sub>3-10</sub>アルキニル基、フェニル基、ナフチル基、またはC<sub>7-10</sub>フェニルアルキル基である)、また

は  $R_2OCO$  ( $R_2$  は  $C_{1-10}$  アルキル基または  $C_{7-10}$  フェニルアルキル基である) であるが、但し  $A_1$  または  $A_2$  の一方が  $R_1CO$  または  $R_2OCO$  であるとき他方は  $H$  でなくてはならず;  $A_3$  は  $CH_3-A_4$  ( $A_4$  はペンタフルオール基、ナフチル基、ピリジル基、または、場合によりヘロゲン、 $C_{1-3}$  アルキル基、 $NO_2$ 、 $C_{1-3}$  アルコキシ基、 $NH_2$ 、または  $OH$  で置換されているフェニル基、である) であり;  $A_4$  は  $o$ 、 $m$ 、または好ましくは  $p$ -置換  $X-Ph$  ( $X$  はヘロゲン、 $H$ 、 $NH_2$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、または  $C_{1-3}$  アルキル基である)、ペンタフルオールアラニン、またはナフチルアラニンであり; そして  $A_5$  は  $Thr$ 、 $Ser$ 、 $Phs$ 、 $Val$ 、または  $Ile$  である。]

上に示した式中、 $A_1$  が結合した炭素原子での分子の配置は、 $A_1$  がその置換基であるアミノ酸残基が  $D$ -または  $L$ -配置を有することができることを示すために、示されていない。

本発明の好ましい化合物には、



投与の可能な液体、を形成する。丸剤、錠剤またはカプセル剤は、本組成物が崩壊しないで患者の小腸内に入るに十分な時間、患者の胃内の胃酸から本組成物を保護することのできる物質で被覆することができる。本治療用組成物はまた、筋肉内投与のための生体内で分解性の持続性製剤の形であつてもよい。

本発明の化合物は、 $GH$ 、インシュリン、およびグルカゴンの分泌を阻害するのに活性である。さらに、芳香族脂溶性  $N$ -末端は長期持続性の生体内活性を与えることができる。

本発明のその他の特徴および利点は、下記のその好ましい具体化の説明、および特許請求の範囲から明らかであろう。

#### 好ましい具体化の説明

本発明の化合物は、先に挙げた一般式を有する。これらはすべて、4位に  $D-Trp$  を有し; 3位 ( $A_3$ ) および 6位 ( $A_6$ ) の場合により変形を有する、ソマトスタチンのオクタペプチド同族体である。1位の  $D-Phs$ 、 $D-p-C\beta-Phs$ 、または最も好

$-Thr-NH_2$ ;  $D-\beta$ -ナフチルアラニン-  
 $Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH_2$ ;  $D-p-C\beta-Phs-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH_2$ ;  $tert$ -ブチルオキシカルボニル-  
 $D-p-C\beta-Phs-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH_2$ ; および  $tert$ -ブチルオキシカルボニル- $D-\beta$ -ナフチルアラニン-  
 $Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH_2$  がある。

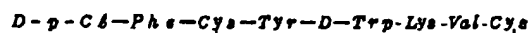
他の好ましい具体化では、治療上有効量の本治療用化合物は、薬学的に受容できるキャリアー物質、例えば炭酸マグネシウム、乳糖、または本治療用化合物がそれと一緒にミセルを形成することのできる磷脂質、と一緒に、治療用組成物、例えば人間の患者に経口投与するための丸剤、錠剤、カプセル剤、または液体、本化合物を必要とする人間の患者の皮膚に使用するための塗布用クリーム、ゲル、ローション、または軟膏、滴剤またはスプレーとして鼻から投与することができる液体、または、静脈内、非経口的、皮下、または腹腔内

ましくは  $D-\beta$ -ナフチルアラニン; 3位の  $Tyr$ ; および 6位の  $Val$ ; が特に活性を増大させる変形であることがわかった。

本化合物は薬学的に受容できる塩の形で得ることができる。好ましい塩の例は、治療上受容できる有機酸、例えば、タンニン酸またはカルボキシメチルセルロースのような高分子酸と同様に、酢酸、乳酸、マレイン酸、クエン酸、りんご酸、アスコルビン酸、こはく酸、安息香酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、またはパモエ酸、との塩、および、ヘロゲン化水素酸 (例えば塩酸)、硫酸、または硝酸、のような無機酸との塩である。

#### 実施例

2つのオクタペプチドの合成を下に示す。本発明のその他のオクタペプチドは、この分野で普通の技術を有する人の能力の範囲内で、下記の合成法の適当な変形を行なうことにより製造することができる。



-Thr-NH<sub>2</sub> の製造の第一段階は、下記のような中間体 tert-ブチルカルボニル-D- $\beta$ -C<sub>8</sub>-Phe-S-メチルベンジル-Cys-Tyr-D-Trp-N<sup>ε</sup>-ベンジルオキシカルボニル-Lys-Val-S-メチルベンジル-Cys-O-ベンジル-Thr-ベンズヒドリルアミン樹脂の製造であつた。

塩化物イオンの形のベンズヒドリルアミン-ポリスチレン樹脂〔ベガ・バイオケミカルズ社 (Vega Biochemicals, Inc.)〕(1.30g、0.5ミリモル)を、次の反応サイクル：(a) 塩化メチレン；(b) 塩化メチレン中33%のトリフルオル酢酸(各々1および2.5分の2回)；(c) 塩化メチレン；(d) エタノール；(e) 塩化メチレン；(f) クロロホルム中の10%トリエチルアミン；を遂行するようにプログラムしたベックマン(Beckman)990Bペプチド合成器の反応容器内に入れた。

中和した樹脂を、塩化メチレン中のBoc-O-ベンジル-スレオニンおよびジイソプロピルカルボジイミド(各々1.5ミリモル)とともに1時間

100mm)上で分離した。UV吸収および薄層クロマトグラフィーにより主成分を含有している分画をプールし、蒸発させて小容量として、ワットマン(Whatman)LRP-1オクタデシルシラン(15-20μM)のカラム(2.5×5.0cm)にかけた。

このカラムを、0.1%トリフルオル酢酸水溶液中直線勾配10-50%のアセトニトリルで分離した。分画を薄層クロマトグラフィーおよび分析用高性能液体クロマトグラフィーによつて検査し、最大純度を得るようにプールした。この溶液を水からくり返し凍結乾燥させると、138mgの生成物が白色の綿毛状の粉末として得られた。

この生成物は、HPLCおよびTLCにより、均一であることがわかつた。加水分解生成物のアミノ酸分析によりこのオクタペプチドの組成を確認した。

上記の樹脂(tert-ブチルカルボニル-D- $\beta$ -C<sub>8</sub>-Phe-S-メチルベンジル-Cys-Tyr-D-Trp-N<sup>ε</sup>-ベンジルオキシカルボニル-Lys

かくはんし、得られるアミノ酸樹脂を次に、上記の洗浄プログラム中の段階(a)ないし(g)を循環させた。次に、下記のアミノ酸(1.5ミリモル)を順次同じ手順で結合させた：Boc-S-メチルベンジル-Cys、Boc-Val、Boc-N<sup>ε</sup>-ベンジルオキシカルボニル-リジン、Boc-D-Trp、Boc-Tyr、Boc-S-メチルベンジル-Cys、Boc-4-クロル-Phe。洗浄および乾燥後に、完成した樹脂は重量1.89gであつた。

次にこの樹脂(1.89g、0.5ミリモル)を0.5mlでアニソール(4ml)および無水酢酸(30ml)と混合して、45分間かくはんした。過剰の酢酸水素を、乾燥窒素流下で迅速に蒸発させると遊離のペプチドが沈殿するのでエーテルで洗浄した。その後、粗製のペプチドを90%酢酸800ml中に溶解し、褐色が消えなくなるまでメタノール中のI<sub>2</sub>を加えた。次にこの溶液を1時間かくはんした後、溶媒を真空除去した。こうして得られる油を最小容量の50%酢酸に溶解させて、セファデクス(Sephadex)G-25のカラム(2.5×

-Val-S-メチルベンジル-Cys-O-ベンジル-Thr-ベンジル-Thr-ベンズヒドリルアミン樹脂)から、通常の技術に従つて、式：tert-ブチルカルボニル-D- $\beta$ -C<sub>8</sub>-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>のもう一つの本発明の化合物を製造することができる。

本発明の別のオクタペプチド、D- $\beta$ -ナフトラルアニン-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>、は次のように合成した。

第一段階は、最終結合段階で $\beta$ -C<sub>8</sub>-PheをBoc-D- $\beta$ -ナフトラルアニンで置き換えることを除き、上記中間体について先に記載した方法に従う。中間体tert-ブチルオキシカルボニル-D- $\beta$ -ナフトラルアニン-S-メチルベンジル-Cys-Tyr-D-Trp-N<sup>ε</sup>-ベンジルオキシカルボニル-Lys-Val-S-メチルベンジル-Cys-O-ベンジル-Thr-ベンズヒドリルアミン樹脂の合成であつた。

重量1.78gのこの樹脂を、次に、上記のよう

に弗化水素開裂およびI<sub>2</sub> 塩化にかけて、凍結乾燥させたオクタペプチド170mgを生成したが、このものはHplc およびTlcによつて均一であることがわかつた。酸加水分解生成物のアミノ酸分析によりこのオクタペプチドの組成が確認された。

上記の樹脂 (Leu<sup>1</sup>-ブチルオキシカルボニル-D-β-ナフチルアラニン-S-メチルベンジル-Cys-Tyr-D-Trp-N<sup>ε</sup>-ベンジルオキシカルボニル-Lys-Val-S-メチルベンジル-Cys-O-ベンジル-Thr-ベンズヒドリルアミン樹脂) から、通常の技術に従つて、式：

Leu<sup>1</sup>-ブチルオキシカルボニル-D-β-ナフチルアラニン-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub> のもう一つの本発明の化合物を製造することができる。

式：D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub> を有する本発明のオクタペプチドは、上記の方法に類似の方法に従つて製造された。

#### 発明の効果

哺乳動物に投与されたとき(例えば経口的、局

所的、静脈内、持続性の生体内で分解し得る形で非経口的に、鼻に、または坐薬として)、本化合物は、インシュリン、グルカゴン、および膵臓の外分泌性分泌物を阻害すると同時にG<sub>H</sub>放出を阻害し、そして中枢神経系に治療効果を与えるのに有効である。

本化合物は、哺乳動物、例えば人間、に、ソマトスタチンについて使用される用量で、または、これらのはるかに有効であるためより少ない用量で、投与されることができる。本発明の化合物は、ガン、特に成長ホルモン依存ガン(例えば骨、軟骨、脾臓(内分泌および外分泌)、前立腺、または乳房)、先端巨大症および関連する分泌過多内分泌状態、または救急患者および肺炎または下痢にかかっている患者の出血性潰瘍の治療に使用することができる。本化合物はまた、糖尿病の処置および便秘症または肝炎にかかっている患者の肝臓を保護するために、使用することもできる。本化合物はまた、アルツハイマー病を治療するため、一定の阿片剤受容体に特異的に作用することによ

つて痛みを治療する鎮痛剤として、そして、潰瘍治療のための胃の細胞保護化合物として、使用することもできる。本化合物はまた、ある型のキノコ甲殻の治療にも使うことができる。

本化合物はまた糖尿病に関連する網膜症を治療するために使用することもできる。本化合物の抗ガン活性は、その、表皮成長因子のようなガンに関連する成長因子に拮抗する能力に関係づけられるであろう。

本化合物は0.01ないし1000 μg/kg/日、好ましくは0.1ないし100 μg/kg/日、の用量で哺乳動物、例えば人間、に投与することができる。

その他の具体化は前記の特許請求の範囲内である。

代理人 井堀士 湯 浅 藤 三

(外5名)

第1頁の続き

②発 明 者

マーク・エル・ヘイマ  
ン

アメリカ合衆国ルイジアナ州70112, ニュー・オーリン  
ズ, ジャスミン・ストリート 2513

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載  
 【部門区分】第3部門第2区分  
 【発行日】平成5年(1993)8月24日

【公開番号】特開昭62-61997  
 【公開日】昭和62年(1987)3月18日  
 【年通号数】公開特許公報62-620  
 【出願番号】特願昭60-270577  
 【国際特許分類第5版】

C07K 7/26 8318-4H  
 7/06 8318-4H  
 // C07K 99:00

# 手 続 補 正 書

平成4年8月28日

特許庁長官 麻 生 渡 殿

## 1. 事件の表示

昭和60年特許願第270577号

## 2. 発明の名称

治療用ソマトスタチン同族体

## 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所

名 称 ザ・アドミニストレーターズ・オブ・ザ・  
 ツーレイン・エデュケイショナル・ファンド

## 4. 代 理 人

住 所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号  
 新大手町ビル206区  
 電話(3270)-6641~6

氏 名 (2770) 弁護士 湯 浅 恭



## 5. 補正の対象

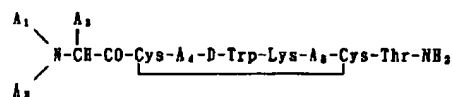
明細書の【特許請求の範囲】の欄

## 6. 補正の内容

別紙の通り

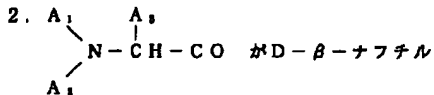
特許請求の範囲を次のとおり補正する。

### 【1. 式】

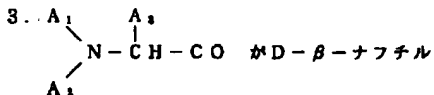


【式中、A<sub>1</sub>およびA<sub>2</sub>は各々別個に、H、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>7-10</sub>フェニルアルキル基、R<sub>1</sub>COO(ここでR<sub>1</sub>はC<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>7-10</sub>アルケニル基、C<sub>8-10</sub>アルキニル基、フェニル基、ナフチル基、またはC<sub>7-10</sub>フェニルアルキル基である)、またはR<sub>2</sub>OCO(ここでR<sub>2</sub>はC<sub>1-10</sub>アルキル基またはC<sub>7-10</sub>フェニルアルキル基である)であるが、但しA<sub>1</sub>またはA<sub>2</sub>の一方がR<sub>1</sub>COまたはR<sub>2</sub>OCOであるとき他方はHでなくてはならず、A<sub>3</sub>はCH<sub>2</sub>-A<sub>6</sub>(ここでA<sub>6</sub>はペンタフルオル基、ナフチル基、ビリジル基または、場合によりハロゲン、C<sub>1-3</sub>アルキル基、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub>アルコキシ基、NH<sub>2</sub>、またはOHで置換されているフェニル基である)であり、A<sub>4</sub>はo-、

m-または好ましくはp-置換されたX-Phe  
(ここでXはハロゲン、H、NO<sub>2</sub>、OH、NH<sub>2</sub>、  
またはC<sub>1-3</sub>アルキル基である)、ペンタフル  
ルアラニン、またはナフチルアラニンであり；そ  
してA<sub>3</sub>はThr、Ser、Phe、Val、ま  
たはIleである]のオクタペプチドまたはその  
薬学的に受容できる塩。



アラニン残基である、特許請求の範囲第1項に記  
載のオクタペプチド。

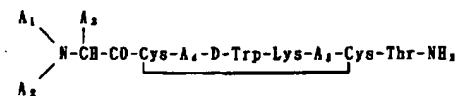


アラニン残基、D-p-Cl-Phe、またはD-  
Pheであり；A<sub>4</sub>がTyrであり；そしてA<sub>5</sub>  
がValである、特許請求の範囲第1項に記載の  
オクタペプチド。

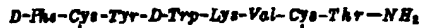
4. 式：

項に記載のオクタペプチド。

9. 治療上有効量の式：

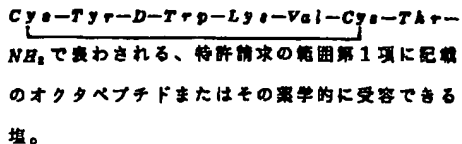


[式中、A<sub>1</sub>およびA<sub>2</sub>は各々別個に、H、C<sub>1-3</sub>、  
アルキル基、C<sub>1-10</sub>フェニルアルキル基、R<sub>1</sub>C  
O (ここでR<sub>1</sub>はC<sub>1-30</sub>アルキル基、C<sub>3-30</sub>アル  
ケニル基、C<sub>3-30</sub>アルキニル基、フェニル基、ナ  
フチル基、またはC<sub>7-11</sub>フェニルアルキル基であ  
る)、またはR<sub>2</sub>OCO (ここでR<sub>2</sub>はC<sub>1-10</sub>アル  
キル基またはC<sub>7-11</sub>フェニルアルキル基である)  
であるが、但しA<sub>1</sub>またはA<sub>2</sub>の一方がR<sub>1</sub>COま  
たはR<sub>2</sub>OCOであるとき他方はHでなくてはな  
らず；A<sub>3</sub>はCH<sub>2</sub>-A<sub>6</sub> (ここでA<sub>6</sub>はペンタフル  
オル基、ナフチル基、ビリジル基または、場合  
によりハロゲン、C<sub>1-3</sub>アルキル基、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub>  
アルコキシ基、NH<sub>2</sub>、またはOHで置換され  
ているフェニル基である)であり；A<sub>4</sub>はo-、  
m-または好ましくはp-置換されたX-Phe

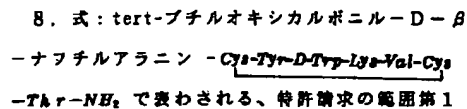
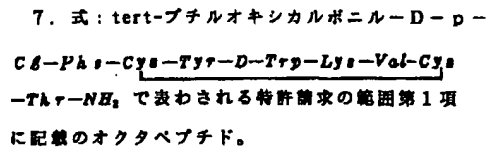
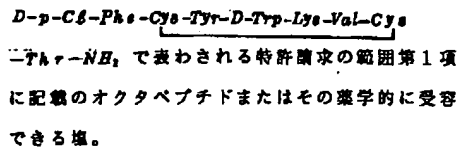


で表わされる特許請求の範囲第1項に記載のオク  
タペプチドまたはその薬学的に受容できる塩。

5. 式：D-β-ナフチルアラニン-



6. 式：



(ここでXはハロゲン、H、NO<sub>2</sub>、OH、NH<sub>2</sub>、  
またはC<sub>1-3</sub>アルキル基である)、ペンタフル  
ルアラニン、またはナフチルアラニンであり；そ  
してA<sub>6</sub>はThr、Ser、Phe、Val、ま  
たはIleである]のオクタペプチドまたはその  
薬学的に受容できる塩ならびに薬学的に受容で  
きるキャリアー物質より成る、成長ホルモン、イン  
シュリン、グルカゴンまたは脾臓の外分泌性分泌  
物の放出を阻害するための医薬組成物。

10. 上記化合物を必要とする人間の患者に経  
口投与するための丸剤、錠剤、またはカプセル剤  
の形の特許請求の範囲第9項に記載の組成物。

11. 上記化合物を必要とする人間の患者に経  
口投与するための液体の形の、特許請求の範囲第  
9項に記載の組成物。

12. 組成物を未崩壊で人間の患者の小腸まで  
通過させるのに十分な時間上記人間の患者の胃中  
の胃酸から上記組成物を保護することのできる物  
質で被覆されている、特許請求の範囲第11項に  
記載の組成物。



13. 上記化合物の必要な人間の患者の皮膚に使用するためのクリーム、ゲル、スプレー、または軟膏の形の、特許請求の範囲第9項に記載の組成物。

14. 上記化合物を必要とする人間の患者に油剤またはスプレーとして鼻から投与することのできる液体の形の、特許請求の範囲第9項に記載の組成物。

15. 上記化合物を必要とする人間の患者に、静脈内、皮下、非経口的、または腹腔内投与するための液体の形の、特許請求の範囲第9項に記載の組成物。

16. 上記化合物を必要とする人間の患者に筋肉内投与するための生体内分解性の持続性組成物の形である、特許請求の範囲第9項に記載の組成物。』

以 上